

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-72695

(P2000-72695A)

(43) 公開日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 C 13/02		C 0 7 C 13/02	4 C 0 2 3
A 6 1 P 3/10		A 6 1 K 31/00	6 0 3 N 4 C 0 3 7
	9/12		6 0 9 J 4 C 0 5 5
	9/10		6 0 9 G 4 C 0 6 3
	9/00		6 0 9 F 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-237140

(22) 出願日 平成10年8月24日 (1998.8.24)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 長谷川 浩彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 堤 靖

兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製

薬株式会社内

(74) 代理人 100107629

弁理士 中村 敏夫

最終頁に続く

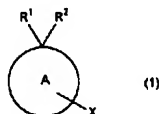
(54) 【発明の名称】 環状化合物

(57) 【要約】

【課題】 エンドセリン変換酵素阻害活性を有する物質を見出し、E Tに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患、脳血管系疾患、腎疾患、肺高血圧、気管支喘息、パージャール病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬または予防薬を提供する。

【解決手段】 例えば一般式 (1)

【化1】



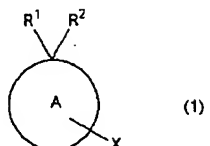
【式中、環Aはシクロヘキサン等を表す。R¹ および R² は各々独立して -R³、-OR³、-SR³、-N(R³) R⁴ を表す (ただし、R¹ および R² は水素原子ではない)。R³、R⁴ は各々独立して水素原子、アルキル基等を表す。Xは0～複数個あり、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基等を表す。】で表

される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤。

【特許請求の範囲】

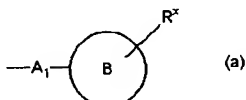
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



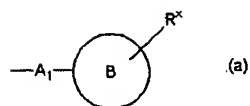
〔式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、 $-\text{CH}_2-$ 基が存在する場合は、1個或いは複数個、各々同一または異なって $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^3)-$ または $-\text{N}(\text{R}^3)-$ と置換されていてもよい。R¹およびR²はそれぞれ同一または異なってもよく、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ または $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ を表す(ただし、R¹およびR²は水素原子ではない)。R³、R⁴はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または式(a)

【化2】



を表す。Xはなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{R}^y$ または式(a)

【化3】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合するXどうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4~8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

(1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および3重結合である。

(2) A₁は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(3) 環Bはヘテロ環を表す。

(4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{A}_2-\text{R}^y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒に、4~8員環の炭化水素環または複素環を形成してもよい。

(5) R*はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-\text{A}_2-\text{R}^y$ を表す。

(6) A₂は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、A₂中に $-\text{CH}_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) mは0、1または2を表す。

(8) R⁷は水素原子、アルキル基、アルケニル基、ア

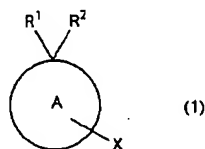
ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

(9) R^9 は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に成り、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。] で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤。

【請求項2】 一般式(1)

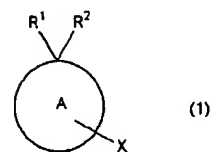
【化4】



(R^1 、 R^2 、Xおよび環Aは請求項1と同じ意味を表す) で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害、エンドトキシンショック、敗血症または腎障害の治療薬または予防薬。

【請求項3】 一般式(1)

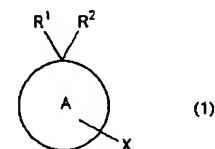
【化5】



(R^1 、 R^2 、Xおよび環Aは請求項1と同じ意味を表す) で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、腎不全、肺高血圧症、気管支喘息、パージャール病、高血圧動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍の治療薬または予防薬。

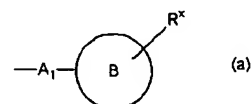
【請求項4】 一般式(1)

【化6】



[式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、1個あるいは複数個、各々同一または異なって $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(=N-R^3)-$ と置換されていてもよい。 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なってもよく、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ または $-N(R^3)R^4$ を表す(ただし、 R^1 および R^2 は水素原子ではない)。 R^3 、 R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または式(a)

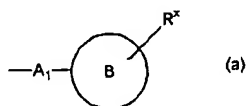
【化7】



を表す。Xはなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリー

ル基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-R^Y$ または式 (a)

【化8】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合するXどうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4～8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

(1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および三重結合である。

(2) A_1 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(3) 環Bはヘテロ環を表す。

(4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^Y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒に、4～8員環の炭化水素環または複素環を形成してもよい。

(5) R^* はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^Y$ を表す。

(6) A_2 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 A_2 中に

$-CH_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-S(O)_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) mは0、1または2を表す。

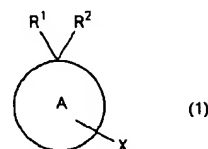
(8) R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

(9) R^Y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。]で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する医薬。

【請求項5】 一般式 (1)

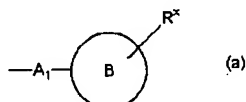
【化9】



〔式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、1個或い

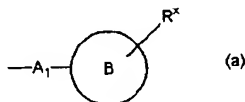
は複数個、各々同一または異なって $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(=N-R^3)-$ と置換されていてもよい。 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なってもよく、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ または $-N(R^3)R^4$ を表す(ただし、 R^1 および R^2 は水素原子ではない)。 R^3 、 R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または式(a)

【化10】



を表す。 X はなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-R^y$ または式(a)

【化11】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合する X どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4~8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

(1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および3重結合である。

(2) A_1 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(3) 環Bはヘテロ環を表す。

(4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル

基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒に、4~8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。

(5) R^x はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ を表す。

(6) A_2 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 A_2 中に $-CH_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-S(O)_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) m は0、1または2を表す。

(8) R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

(9) R^y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

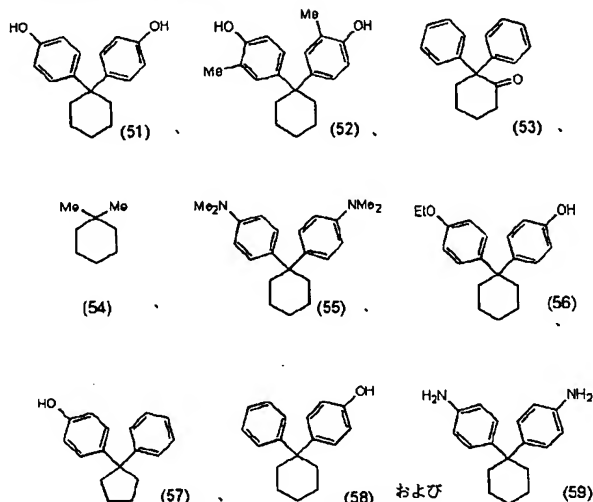
(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シ

クロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒になっ

て、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。

(11) ただし、以下の化合物を除く

【化12】



て表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項6】 環Aが、環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子からなる環構成原子数3から8の環であり、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、そのうちの1個が $-N(R^3)-$ と置換されていてもよい請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項7】 R^1 および R^2 がそれぞれ同一または異なってもよく、 R^3 または $-SR^3$ である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項8】 環Aが、環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子からなる環構成原子数3から8の環である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項9】 環Aが、環構成原子が炭素原子からなる環構成原子数3から8の環である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項10】 R^1 および R^2 がそれぞれ同一または異なってもよく、 R^3 である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項11】 R^3 および R^4 がそれぞれ同一または異なってもよく、各々シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項12】 R^3 および R^4 がそれぞれ同一または異なってもよく、各々アリール基、ヘテロ環基、置換アリール基、置換ヘテロ環基である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項13】 環Aが、環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子からなる環構成原子数3から8の環であり、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、そのうちの1個が $-N(R^3)-$ と置換されていてもよく、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なって、各々シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【請求項14】 環Aが、環構成原子が炭素原子からなる環構成原子数3から8の環であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なって、各々シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、置換アリ

ール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基である請求項5記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

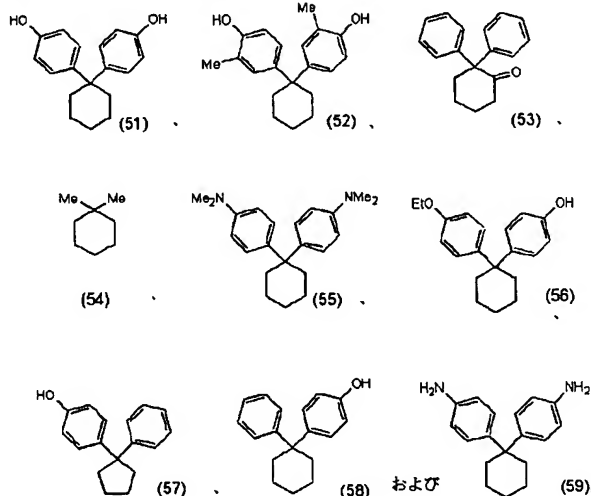
【発明の属する技術分野】本発明はエンドセリン変換酵素阻害活性を有する化合物、その化合物を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤、およびその化合物を有効成分とする循環器系疾患などの各種疾患の治療薬、および予防薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】エンドセリン（以下、ETと略す）は血管内皮細胞の培養上清から単離された21アミノ酸残基からなる強力な血管収縮ペプチドである（Yanagisawaら、Nature, 332, 411-415, 1988）。ETは生体内で強い血管収縮作用、細胞増殖作用を有し、血管など各種臓器で生産され生理的に重要な役割をはたしていると考えられている。またETはその作用から高血圧、クモ膜下出

血後の脳血管れん縮、心筋梗塞、動脈硬化、腎不全、心不全、喘息等の疾患の成立に関わっていると考えられている。また、レイノー患者、バージャー病患者、高安病患者、川崎病患者、シスプラチン投与時の腎障害患者の血中などにおいてET濃度が正常人に比して有為に高いことが知られている。ETはその生成において、活性の低い前駆体であるビッグエンドセリン；（以下、big ETと略す）から特異的プロテアーゼであるET変換酵素（ECEと略す）により生成される。従って、ECEを阻害しETの生成を抑えることは上記の各種疾患の治療および予防に有効であると考えられる。これまでにECEを阻害する化合物としてはストレプトマイセス・タナシエンシス等の放線菌によって生産されるホスホラミドンが知られていた。環状化合物としては化学式（51）、化学式（52）、化学式（53）、化学式（54）、化学式（55）、化学式（56）、化学式（57）、化学式（58）、化学式（59）が市販されており（

【化13】



）、また、WO9742956には置換ビペリジン誘導体が記載されているが、そのエンドセリン変換酵素阻害活性については不明であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ECEを阻害する物質を見出し、ETに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈等）、脳血管系疾患（クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞等）、腎疾患（慢性あるいは急性腎不全等）、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬または予防薬を提供する。

【0004】

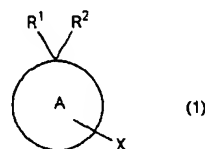
【課題を解決するための手段】本発明者らは、ET変換

酵素阻害剤について鋭意研究を試みた結果、下記一般式で示される化合物が格段に優れた阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】即ち、本発明は、

〔1〕 一般式（1）

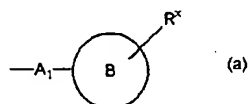
【化14】



〔式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、-CH₂-基が存在する場合は、1個或い

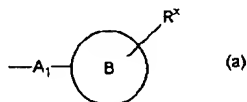
は複数個、各々同一または異なって $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=N-R^3)-$ または $-N(R^3)-$ と置換されていてもよい。 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なってもよく、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ または $-N(R^3)R^4$ を表す(ただし、 R^1 および R^2 水素原子ではない)。 R^3 、 R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または式(a)

【化15】



を表す。 X はなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-R^y$ または式(a)

【化16】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合する X どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4~8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

- (1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および三重結合である。
- (2) A_1 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。
- (3) 環Bはヘテロ環を表す。
- (4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキ

ニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒に、4~8員環の炭化水素環または複素環を形成しても良い。

(5) R^* はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ を表す。

(6) A_2 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 A_2 中に $-CH_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-S(O)_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) m は0、1または2を表す。

(8) R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

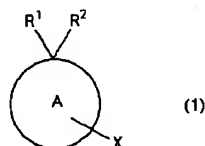
(9) R^y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水

素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。]で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤；

〔2〕 一般式(1)

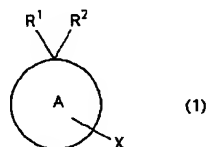
【化17】



(R^1 、 R^2 、Xおよび環Aは〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する循環器系の疾患、気管収縮、神経性障害、分泌系不全、血管障害、潰瘍、腫瘍、胃粘膜障害、エンドトキシンショック、敗血症または腎障害の治療薬または予防薬；

〔3〕 一般式(1)

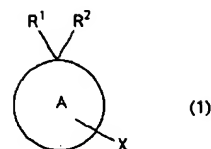
【化18】



(R^1 、 R^2 、Xおよび環Aは〔1〕と同じ意味を表す)で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、腎不全、肺高血圧症、気管支喘息、バージャー病、高血圧動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍の治療薬または予防薬；

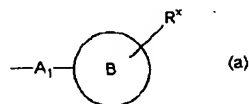
〔4〕 一般式(1)

【化19】



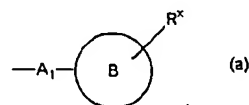
〔式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、1個或いは複数個、各々同一または異なって $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(=N-R^3)-$ と置換されていてもよい。 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なってもよく、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ または $-N(R^3)R^4$ を表す(ただし、 R^1 および R^2 は水素原子ではない)。 R^3 、 R^4 はそれぞれ同一または異なってもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基を表すか、または式(a)

【化20】



を表す。Xはなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラルキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-R^y$ または式(a)

【化21】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合するXどうしが結合し、該炭素原子と一緒にあって、4~8員の炭化水

素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

(1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および三重結合である。

(2) A_1 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(3) 環Bはヘテロ環を表す。

(4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒にあって、4～8員環の炭化水素環または複素環を形成してもよい。

(5) R^* はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^y$ を表す。

(6) A_2 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 A_2 中に $-CH_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-S(O)_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) m は0、1または2を表す。

(8) R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

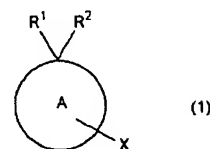
(9) R^y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、

$-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。]で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩を含有する医薬；および

(5) 一般式(1)

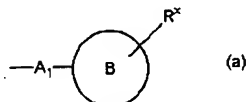
【化22】



[式中、環Aは環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環を表し、環構成要素中、 $-CH_2-$ 基が存在する場合は、1個或いは複数個、各々同一または異なって $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-C(=N-R^3)-$ と置換されていてもよい。 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ または $-N(R^3)R^4$ を表す(ただし、 R^1 および R^2 は水素原子ではない)。 R^3 、 R^4 はそれぞれ同一または異なっていてもよく、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテ

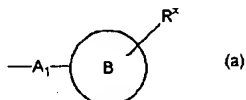
ロアリールアルキル基を表すか、または式 (a)

【化23】



を表す。Xはなくてもよいが、1個または複数個あってもよく環構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、各々同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロ環基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基、もしくは置換ヘテロアリールアルキル基、 $-R^Y$ または式 (a)

【化24】



を表す。また、隣接する炭素原子に結合するXどうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4~8員の炭化水素環または複素環を形成してもよい。前記および後記の定義もしくは式において

(1) 環Aの構成原子間の結合は許容される範囲内で、単結合、二重結合および三重結合である。

(2) A_1 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表す。

(3) 環Bはヘテロ環を表す。

(4) 置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基および置換ヘテロアリールアルキル基における置換基は同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^Y$ から選ばれる。また、置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換アリール基、置換ヘテロ環基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アラールキル基もしくは置換ヘテロアリールアルキル基の置換基は隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合して、該炭素原子と一緒に、4~

8員環の炭化水素環または複素環を形成してもよい。

(5) R^* はなくてもよいが環Bの構成原子に結合している水素原子と置き換わる基であり、それぞれ同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-A_2-R^Y$ を表す。

(6) A_2 は置換されていてもよく、単結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表し、 A_2 中に $-CH_2-$ が存在する場合、そのうちの1個は $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-O-C(S)-$ 、 $-C(S)-O-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C(O)-S-$ 、 $-S-C(S)-$ 、 $-C(S)-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-S(O)_2-$ と置き換わっていてもよい。

(7) m は0、1または2を表す。

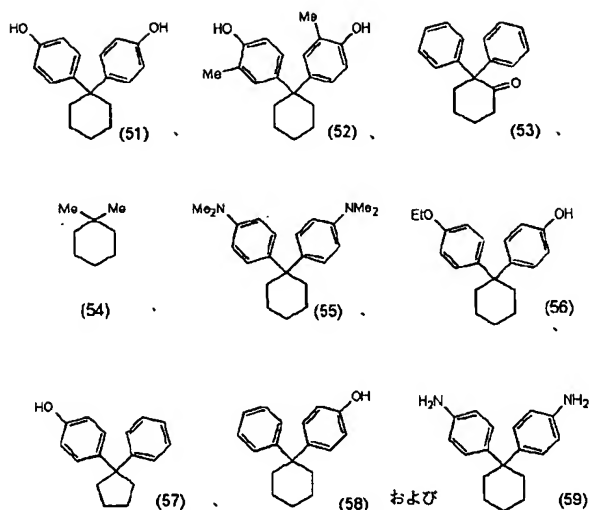
(8) R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。

(9) R^Y は $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-C(O)-S-R^9$ 、 $-CS_2-R^9$ 、 $-C(S)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-CO_2-R^9$ または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ を表す。

(10) R^9 及び R^{10} は同一または互いに独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロ環基、またはヘテロアリールアルキル基を表す。また、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合は R^9 及び R^{10} は互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3ないし8員環を表してもよい。ただし、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-O-C(S)-R^9$ 、 $-S-C(O)-R^9$ 、 $-S-C(S)-R^9$ 、 $-S(O)-R^9$ または $-SO_2-R^9$ のときは、 R^9 は水素原子でない。

(11) ただし、以下の化合物を除く

【化25】



】で表される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくはアルカリ付加塩、に関する。

【0006】本発明における各種の基を以下に説明する。アルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、などの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。置換アルキル基としては好ましくはシクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アラキル基等が挙げられる。

【0007】アルケニル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばビニル、アリル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、などの直鎖または分枝した炭素原子数2～8個のアルケニル基が挙げられる。

【0008】アルキニル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、3-オクチニル、4-オクチニル、5-オクチニル、6-オクチニル、7-オクチニルなどの直鎖または分枝した炭素原子

数2～8個のアルキニル基が挙げられる。

【0009】シクロアルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シス-デカリン-1-イル、シス-デカリン-2-イル、トランス-デカリン-1-イルなどの炭素原子数3～12個のシクロアルキル基が挙げられる。シクロアルキルアルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロヘプチルエチル、2-シクロオクチルエチルなどの炭素原子数4～14個のシクロアルキルアルキル基が挙げられる。

【0010】シクロアルケニル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えば1-シクロブテニル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基などの炭素原子数3～8個のシクロアルケニル基が挙げられる。シクロアルケニルアルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えば1-シクロブテニルメチル、1-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、1-シクロヘキセニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、1-シクロヘプテニルメチル、2-シクロヘプテニルメチル、3-シクロヘプテニルメチル、4-シクロヘプテニルメチル、1-シクロ

オクテニルメチル、2-シクロオクテニルメチル、3-シクロオクテニルメチル、4-シクロオクテニルメチル、2-(1-シクロブテニル)-エチル、1-(1-シクロペンテニル)-エチル、2-(2-シクロペンテニル)-エチル、2-(3-シクロペンテニル)-エチル、2-(1-シクロヘキセニル)-エチル、2-(2-シクロヘキセニル)-エチル、2-(3-シクロヘキセニル)-エチル、1-(1-シクロヘプテニル)-エチル、2-(2-シクロヘプテニル)-エチル、2-(3-シクロヘプテニル)-エチル、2-(4-シクロヘプテニル)-エチル、2-(1-シクロオクテニル)-エチル、2-(2-シクロオクテニル)-エチル、2-(3-シクロオクテニル)-エチル、2-(4-シクロオクテニル)-エチルなどの炭素原子数4~14個のシクロアルケニルアルキル基が挙げられる。

【0011】アリール基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。アラルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)-エチル、2-(2-ナフチル)-エチル、3-(1-ナフチル)-プロピル、2-(2-ナフチル)-プロピル、4-(1-ナフチル)-ブチル、3-(2-ナフチル)-ブチルなどの炭素原子数14以下のアラルキル基が挙げられる。

【0012】ヘテロ環基としては、他の置換基の一部である場合も含め、ヘテロアリール基、または窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた2~3個のヘテロ原子と炭素原子で構成される5~6員環の不飽和複素環基もしくは飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基としては、2-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-モルホリニル、3-モルホリニルなどが挙げられる。不飽和複素環基としてはイミダゾリン-2-イルなどが挙げられる。ヘテロアリール基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えば窒素原子を1~4個含む5~6員環の基、窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む5~6員環の基、あるいは上記の環同士または上記の環とベンゼン環もしくはナフタレン環が結合した基が挙げられる。具体的には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、1-イミダゾリル、2-ピラゾリル、2-ピロリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-ベンゾフリル、2-ベンゾチエニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-インド

リニル、3-(1H)-インダゾリル、8-アリニル、2-キナゾリニル、3-シンノリニル、2-ナフチリジニルなどが挙げられる。

【0013】ヘテロアリールアルキル基としては、他の置換基の一部である場合も含め、例えば直鎖または分岐した炭素原子数が1~8個のアルキル基に窒素原子を1~4個含む5~6員環の基、窒素原子を1~2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個を含む5員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5~6員環などの基が結合したものが挙げられる。具体的には、2-ピリジルメチル、1-(2-ピリジル)-エチル、3-ピリジルメチル、2-(3-ピリジル)-エチル、3-(3-ピリジル)-プロピル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、3-(2-チエニル)-2-メチル-プロピル、3-チエニルメチル、4-(2-チエニル)-3-メチル-ブチル、2-(2-フリル)-エチル、4-(2-フリル)-ベンチル、3-フリルメチル、5-(3-フリル)-3-メチル-ベンチル、2-イミダゾリルメチル、3-(1-ピラゾリル)-プロピル、3-(3-ピラゾリル)-プロピル、1-ピロリルメチル、3-(1-ピロリル)-ブチル、2-ピロリルメチル、2-チアゾリルメチル、4-(2-チアゾリル)-ベンチル、3-イソチアゾリルメチル、3-(2-オキサゾリル)-ベンチル、3-イソオキサゾリルメチルなどが挙げられる。

【0014】 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ の場合に R^9 と R^{10} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和3員ないし8員環としては、一つの窒素原子の他に窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0~2個のヘテロ原子と炭素原子で構成される3~8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。例えば、 $-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、モルホリノ、ピペラジン-1-イルが挙げられ、 $-CO-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-カルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニルが挙げられ、 $-C(S)-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-チオカルボニル、ピロリジン-1-イル-チオカルボニル、モルホリノチオカルボニル、ピペラジン-1-イル-チオカルボニルが挙げられ、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ としては、ピペリジン-1-イル-スルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、モルホリノスルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニルが挙げられ、 $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ としては、2-ピロリジノン-1-イル、3-オキソ-モルホリノ等が挙げられる。

【0015】ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩

素、臭素及びヨウ素原子が挙げられる。置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基における置換基として好ましくは、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、 $-A_2-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ が挙げられる。置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラールキル基、置換ヘテロアリールアルキル基、または置換ヘテロ環基における置換基として好ましくは、同一または異なって1個または2個以上あってもよく、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(S)-R^9$ 、 $-CO_2-R^9$ 、 $-O-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^9$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、または $-N(R^9)-C(O)-R^{10}$ が挙げられる。

【0016】置換シクロアルキル基、置換シクロアルケニル基、置換シクロアルキルアルキル基、置換シクロアルケニルアルキル基、置換アリール基、置換アラールキル基、置換ヘテロ環基、または置換ヘテロアリールアルキル基の場合において、隣接する炭素原子に結合する置換基どうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4～8員環を形成したものとしては、窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0～2個のヘテロ原子と炭素原子で構成される4～8員環の不飽和環もしくは飽和環が挙げられる。例えば、置換シクロアルキル基としてはパーヒドロインドール-5-イル、パーヒドロベンゾフラン-5-イル、置換シクロアルケニル基としては、2、3、4、5、6、7-ヘキサヒドロ-(1H)-インドール-5-イル、5、6、7、8-テトラヒドロキノリン-7-イル、置換シクロアルキルアルキル基としては、2-(パーヒドロインドール-5-イル)-エチル、2-(パーヒドロベンゾフラン-5-イル)-エチル、置換シクロアルケニルアルキル基としては、2-(2、3、4、5、6、7-ヘキサヒドロ-(1H)-インドール-5-イル)-エチル、2-(5、6、7、8-テトラヒドロキノリン-7-イル)-エチル、置換アリール基としては2、3-ジヒドロ-(1H)-インドール-5-イル、2、3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、1、3-ジオキサインダン-4-イル、置換アラールキル基としては、2、3-ジヒドロ-(1H)-インドール

-5-イル-メチル、クロマン-6-イル-メチル、置換ヘテロ環基としては、5、6、7、8-テトラヒドロキナゾリン-6-イル、置換ヘテロアリールアルキルとしては、2-(5、6、7、8-テトラヒドロキナゾリン-6-イル)-エチル等があげられる。隣接する炭素原子に結合するXどうしが結合し、該炭素原子と一緒に、4～8員の炭化水素環または複素環を形成したものとしては、窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた0～2個のヘテロ原子と炭素原子で構成される4～8員環の不飽和環もしくは飽和環があげられる。たとえば、ベンゾ-、チエノ[2,3]-、パーヒドロベンゾ-、パーヒドロ[2,3]フロ-等があげられる。

【0017】 A_1 におけるアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンとしては、例えば各々直鎖もしくは分岐鎖の炭素原子数8個以下の基が挙げられ、具体的には例えば $-C_nH_{2n}-$ 、 $-C_nH_{2n-2}-$ 、 $-C_nH_{2n-4}-$ (n は0から8までの整数を表す)で表される基が挙げられ、好ましいものとして $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 等があげられる。 A_2 におけるアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンとしては、例えば各々直鎖もしくは分岐鎖の炭素原子数8個以下の基が挙げられ、具体的には例えば $-C_nH_{2n}-$ 、 $-C_nH_{2n-2}-$ 、 $-C_nH_{2n-4}-$ (n は0から8までの整数を表す)で表される基が挙げられ、好ましいものとして $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-O-C(O)-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-C(O)-O-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-N(CH_3)-C(O)-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-C(O)-N(CH_3)-CH(CH_3)-$ 等があげられる。

【0018】 R^1 または R^2 として好ましくは、フェニル、ベンジル、2-フェニルエチル、2-トリル、3-トリル、4-トリル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジ

ルなどがあげられる。

【0019】 R^3 として好ましくは、メチル基、エチル基、フェニル基、2-フェニルエチル、2-トリル、3-トリル、4-トリル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルがあげられる。

【0020】 R^4 として好ましくは、メチル基、エチル基、フェニル基、2-フェニルエチル、2-トリル、3-トリル、4-トリル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルがあげられる。

【0021】環Aで表される環構成原子が炭素原子もしくは炭素原子と酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個あるいは2個の原子からなる環構成原子数3から8の環としては、(A)-CH=CH-および/または-CH₂-からなる3〜8員環、および(B)-O-および-S(O)_m- (mは前記と同じ意味を表す)から選ばれる1個あるいは2個の2価の基と-CH=CH-および/または-CH₂-からなる3〜8員環、が挙げられる。環Aとして好ましくは、後記例示化合物及び実施例の化合物が有する環が挙げられ、具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、シクロペンタン-3-オン、シクロヘキサン-3-オン等があげられる。

【0022】本発明化合物は1個若しくは複数個の不斉炭素原子あるいは幾何異性体を含んでいる場合があり、立体異性体が存在する。本発明化合物には各異性体の混合物や単離されたものも含む。

【0023】一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば以下に示す(A)-(E)の方法によって製造することができる。(以下に示す、(A)-(E)で示される反応式において、

(1) R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} はそれぞれ R^1 の定

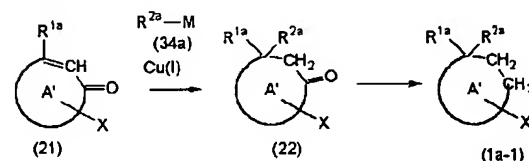
義のうち、 R^{1a} は R^3 を表し、 R^{1b} はアリール基、ヘテロ環基、置換アリール基及び置換ヘテロ環基を表し、 R^{1c} は-OR³、-SR³、-N(R³)R⁴を表す。

(2) R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} はそれぞれ R^2 の定義のうち、 R^{2a} は R^3 を表し、 R^{2b} はアリール基、ヘテロ環基、置換アリール基及び置換ヘテロ環基を表し、 R^{2c} は-OR³、-SR³、-N(R³)R⁴を表す。)

【0024】(A) 化合物(1a)の合成

(A) (i)

【化26】



(式中、Xは前記と同義であり、環A'は環Aのうち化合物(22)または(1a-1)に示される部分構造を有する環、または化合物(21)に示される部分構造を有する環であり、Mは1価または2価の金属を表す。) 本発明化合物(1a-1)は、化合物(22)と適当な酸の存在下あるいは非存在下、1〜30等量のヒドラジンと通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることによりヒドラゾンとした後に、アルカリ溶液中反応させてヒドラゾンを還元することにより合成することができる。

【0025】ヒドラゾンを合成するときに用いる酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、4-トルエンスルホン酸等があげられ、溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒があげられる。

【0026】ヒドラゾンを還元するのに用いられる塩基としては、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの有機金属塩基があげられ、溶媒としては、水、ヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン

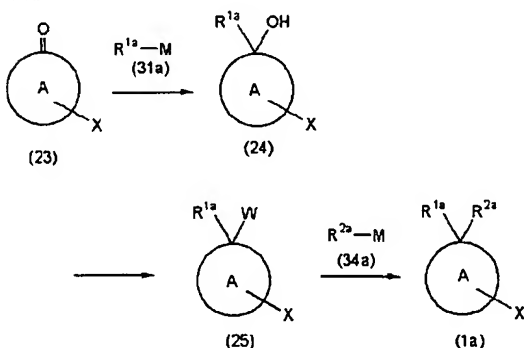
ン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒があげられる。

【0027】あるいは、本発明化合物(1a)は、化合物(22)と1〜30等量の亜鉛、または亜鉛と水銀を通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。通常用いられる溶媒としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸があげられる。

【0028】化合物(22)は、化合物(21)とCu(I)の存在下、1〜30当量の化合物(34a)とを適当な添加物の存在下または非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより合成することができる。Cu(I)としては、ヨウ化銅、臭化銅、シアン化銅があげられる。Mとしては、リチウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム等の1価または2価の金属があげられる。添加物としては、塩化リチウム、臭化リチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、等があげられる。溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒があげられる。

【0029】(A)(ii)

【化27】



{式中、環AおよびXは前記と同義であり、Wは脱離基を表し、Mは1価または2価の金属を表す。}

本発明化合物(1a)は化合物(25)に対して1〜30当量の化合物(34a)と適当な添加物の存在下または非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。Mおよび溶媒としては化合物(21)から化合物(22)への反応に用いられるものと同様のものがあげられ、添加物としては、塩化リチウム、臭化リチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化銅、臭化銅、シアン化銅等があげられる。

【0030】化合物(25)は化合物(24)の水酸基を脱離基に変換することによって合成することができる。脱離基としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロアセトイミデート等があげられる。脱離基がハロゲン原子の場合は、化合物(24)に対して1〜30等量のトリフェニルホスフィンと1〜30等量の四塩化炭素、四臭化炭素、N-クロロスクシンイミド、N-ブモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。脱離基がメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロアセトイミデート等の場合は、化合物(24)に対して適当な酸の存在下または非存在下、あるいは塩基の存在下または非存在下、1〜30等量のメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、無水トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロアセトニトリルを通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより、合成することができる。酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等があげられ、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機金属塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1、4-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデセ-7-エンなどの有機塩基があげられる。

【0031】前記化合物(24)から化合物(25)への反応において用いられる溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメ

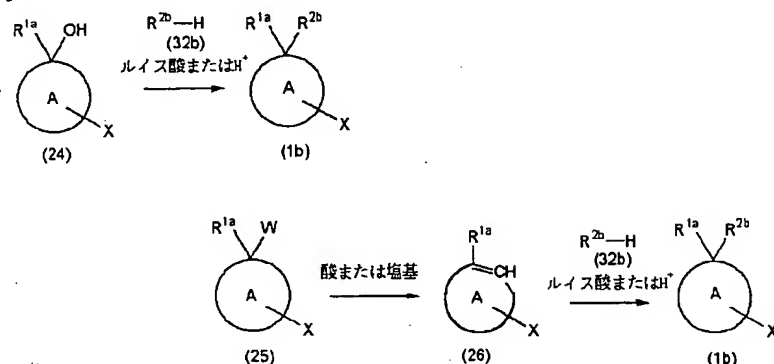
タン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒があげられる。

【0032】化合物(24)は、化合物(23)と1～10当量の化合物(31a)とを適当な添加物の存在下または非存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより、合成することができる。添加物および溶媒としては前記化合物(25)から化合物(1a)への反応において用いられるものと同様のものがあげられる。

【0033】(B) 化合物(1b)の合成

(B) (i)

【化28】



{式中、環AおよびXは前記と同義である。}

本発明化合物(1b)は化合物(26)と1～30当量の化合物(32b)とをルイス酸あるいはプロトン酸の存在下、無溶媒あるいは通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより合成することができる。ルイス酸、プロトン酸および溶媒としては、前記化合物(24)から化合物(1b)への反応に用いられたものと同様のものがあげられる。

【0035】化合物(26)は化合物(25)を適当な酸あるいは塩基の存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより合成することができる。酸としては化合物(24)から化合物(1b)への反応に用いられたものと同様のものがあげられ、塩基としては化合物(24)から化合物(25)への反応に用いられたものと同様のものがあげられ、溶媒としてはヘキサン、ペンタン等の脂肪族性溶媒、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼンなどの芳香族性炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソ

{式中、環AおよびXは前記と同義である。}

本発明化合物(1b)は化合物(24)と1～10当量の化合物(32b)とをルイス酸あるいはプロトン酸の存在下、無溶媒あるいは通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより合成することができる。ルイス酸としては、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、トリフルオロボラン、塩化チタンがあげられ、プロトン酸としては硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等があげられる。溶媒としては、化合物(21)から化合物(22)への反応に用いられるものと同様のものがあげられる。

【0034】(B) (ii)

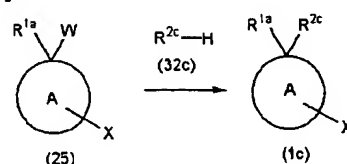
【化29】

プロピルエーテル、1、4-ジオキサン、1、2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒があげられる。

【0036】(C) 化合物(1c)の合成

(C) (i)

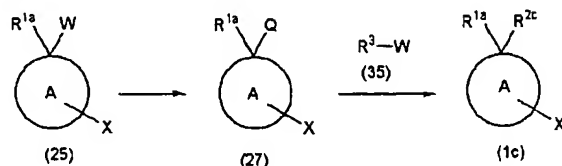
【化30】



{式中、環AおよびXは前記と同義であり、Wは脱離基を表す。}

化合物(1c)は化合物(25)を適当な塩基の存在下または非存在下、通常用いられる溶媒中、化合物(32c)と冷却下、室温または加熱下反応させることにより合成することができる。塩基としては化合物(24)から化合物(25)への反応に用いられたものと同様のもの

のがあげられ、溶媒としては化合物(25)から化合物(26)への反応に用いられたものと同様のものがあげられる。



{式中、環AおよびXは前記と同義であり、QはSH、OHまたはN(R⁴)Hを表す。}

本発明化合物(1c)は化合物(27)と1~30当量の化合物(35)とを適当な塩基の存在下、添加物の存在下または非存在下で、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させることにより合成することができる。塩基としては化合物(24)から化合物(25)への反応に用いられるものと同様のものがあげられ、溶媒としては化合物(25)から化合物(26)への反応に用いられるものと同様のものがあげられ、添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等があげられる。

【0038】化合物(27)のうち、QがSHを表すものは化合物(25)を1~30等量のチオ酢酸を塩基の存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下反応させてチオールエステルを導入した後に、このチオールエステルを加水分解することにより、合成することができる。塩基および溶媒としては、化合物(24)から化合物(25)への反応に用いられるものと同様のものがあげられ。チオールエステルの加水分解は、1~100等量のアルカリ(好ましくは水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム)を、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒、もしくは上記溶媒の含水溶媒中、冷却下、室温下または加熱下で行うことができる。

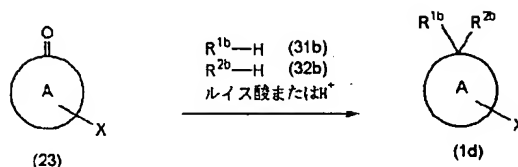
【0039】化合物(27)のうち、QがN(R⁴)Hを表すものは化合物(25)を1~30等量のR⁴NH₂を塩基の存在下、通常用いられる溶媒中、冷却下、室温下または加熱下、反応させてWをN(R⁴)Hで置換させることにより、合成することができる。塩基および溶媒としては化合物(24)から化合物(25)への反応で用いられるものと同様のものがあげられる。

【0040】(D)化合物(1d)の合成

【化32】

【0037】(C)(ii)

【化31】

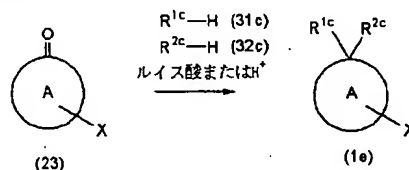


{式中、環AおよびXは前記と同義である。}

化合物(1d)は化合物(23)と1~30当量の化合物(31b)および化合物(32b)とをルイス酸あるいはプロトン酸の存在下、無溶媒あるいは通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより、合成することができる。ルイス酸、プロトン酸および溶媒は前述した化合物(24)から化合物(1b)への反応と同様のものがあげらる。

【0041】(E)化合物(1e)の合成

【化33】



{式中、環AおよびXは前記と同義である。}

化合物(1e)は化合物(23)と1~30当量の化合物(31c)および化合物(32c)とをルイス酸あるいはプロトン酸の存在下、無溶媒あるいは通常用いられる溶媒中、冷却下、室温または加熱下反応させることにより、合成することができる。ルイス酸あるいはプロトン酸としては化合物(24)から化合物(1b)への反応において用いられるものと同様のものがあげられ、溶媒としては化合物(25)から化合物(26)への反応において用いられるものと同様のものがあげられる。

【0042】前記(A)~(E)の反応における化合物において、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基等の反応性基を有する場合は予め適当な保護基で保護しておき、反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。使用される保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる。(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOH

N WILEY& SONS, 1991 年)

例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等が挙げられる。カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。上述した製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することが

できる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物(1)が塩の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解懸濁させ、酸または塩基を加えて、塩を形成させればよい。

【0043】化合物(1)及びその薬理学的許容される塩は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、付加物も本発明に含まれる。上記のように製造される一般式(1)で表される化合物として、例えば以下の化合物または実施例で得られる化合物が挙げられる。

【0044】

【化34】



【表1】

R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0045】

【化35】



【表2】

R ¹	R ²
2-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
2-F-Ph-	2-HO-Ph-
3-F-Ph-	2-HO-Ph-
4-F-Ph-	2-HO-Ph-
2-F-Ph-	3-HO-Ph-
3-F-Ph-	3-HO-Ph-
4-F-Ph-	3-HO-Ph-
2-F-Ph-	4-HO-Ph-
3-F-Ph-	4-HO-Ph-
4-F-Ph-	4-HO-Ph-
2-Br-Ph-	2-HO-Ph-
3-Br-Ph-	2-HO-Ph-
4-Br-Ph-	2-HO-Ph-
2-Br-Ph-	3-HO-Ph-
3-Br-Ph-	3-HO-Ph-
4-Br-Ph-	3-HO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Br-Ph-	4-HO-Ph-
4-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-チエニル-	Ph-
2-ピリジル-	シクロペンチル-

【0046】
【化36】



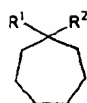
【表3】

R ¹	R ²
2-Cl-Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	Ph-
4-Cl-Ph-	Ph-
2-Cl-Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	Ph-
4-Cl-Ph-	Ph-
2-Cl-Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	Ph-
4-Cl-Ph-	Ph-
2-Cl-Ph-	2-MeO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-MeO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-MeO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-MeO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-MeO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-MeO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-
2-HO-Ph-	2-HO-Ph-
3-HO-Ph-	2-HO-Ph-
4-HO-Ph-	2-HO-Ph-
2-HO-Ph-	3-HO-Ph-
3-HO-Ph-	3-HO-Ph-
4-HO-Ph-	3-HO-Ph-
2-HO-Ph-	4-HO-Ph-
3-HO-Ph-	4-HO-Ph-
4-HO-Ph-	4-HO-Ph-
2-フリル-	2-HO-Ph-
2-フリル-	3-HO-Ph-
2-フリル-	4-HO-Ph-
Ph-S-	Ph-S-
Ph-S-	3-Cl-Ph-
Ph-S-	4-HO-Ph-

【0047】

【化37】

【表4】

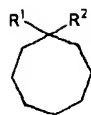


R ¹	R ²
2-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-
2-フリル-	シクロペンチル-
3-フリル-	シクロペンチル-
PhCH ₂ -	2-チエニル-
iPr-	Ph-
n-ヘキシル-	3-Cl-Ph-
Me-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Me-C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
CH ₂ =CH-	PhCH ₂ -
2-ナフチル-	Et-
1-ナフチル-	3-F-Ph-

【0048】

【化38】

【表5】

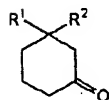


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
2-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -

【0049】

【化39】

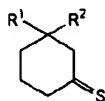
【表6】



R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-HO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0050】
【化40】

【表7】

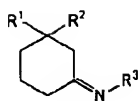


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-HO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0051】

【化41】

【表8】

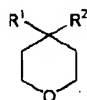


R ¹	R ²	R ³
Me-	Me-	Me-
Ph-	Me-	シクロヘキシル-
Ph-	Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-	HO-(CH ₂) ₃ -
PhCH ₂ -	2-フリル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-
アリル-	3-ピコリル-	3-チエニル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	1-ナフチル-
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
3-フリル-	Me-	アリル-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-	Et-
4-トリル-	iBu-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
4-H ₂ N-Ph-	3-HO-Ph-	-OH
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-	MeO-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
Me-	2-チエニル-	アリル-
Me-	3-チエニル-	Et-
Ph-	2-フリル-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
シクロヘキシル-	3-フリル-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
2-フリル-	PhCH ₂ -	-OH
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -	MeO-
3-ピコリル-	Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-	Me-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-	シクロヘキシル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -	Ph-
2-フリル-	Ph-	HO-(CH ₂) ₃ -
4-HO-Ph-	シクロペンチル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-ピコリル-	シクロペンチル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -	3-チエニル-
Me ₂ N(CH ₂) ₆ -	Ph-	1-ナフチル-

【0052】

【化42】

【表9】

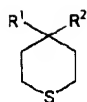


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
2-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	2-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	3-HO-Ph-
2-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-
2-フリル-	シクロペンチル-
3-フリル-	シクロペンチル-
PhCH ₂ -	2-チエニル-
iPr-	Ph-
n-ヘキシル-	3-Cl-Ph-
Me-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Me-C(O)-NH-(CH ₂) ₂ -
CH ₂ =CH-	PhCH ₂ -
2-ナフチル-	Et-
1-ナフチル-	3-F-Ph-

【0053】

【化43】

【表10】

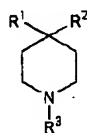


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-HO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0054】

【化44】

【表11】

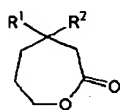


R ¹	R ²	R ³
Me-	Me-	Me-
Ph-	Me-	シクロヘキシル-
Ph-	Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-	HO-(CH ₂) ₃ -
PhCH ₂ -	2-フリル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-
アリル-	3-ピコリル-	3-チエニル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	1-ナフチル-
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
3-フリル-	Me-	アリル-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-	Et-
4-トリル-	iBu-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-	nBu-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-	Ac-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
Me-	2-チエニル-	アリル-
Me-	3-チエニル-	Et-
Ph-	2-フリル-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
シクロヘキシル-	3-フリル-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
2-フリル-	PhCH ₂ -	-OH
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -	MeO-
3-ピコリル-	Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-	Me-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-	シクロヘキシル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -	Ph-
2-フリル-	Ph-	HO-(CH ₂) ₃ -
4-HO-Ph-	シクロペンチル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-ピコリル-	シクロペンチル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -	3-チエニル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-	1-ナフチル-

【0055】

【化45】

【表12】

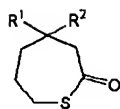


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0056】

【化46】

【表13】

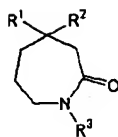


R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(=O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(=O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(=O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(=O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0057】

【化47】

【表14】

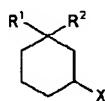


R ¹	R ²	R ³
Me-	Me-	Me-
Ph-	Me-	シクロヘキシル-
Ph-	Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-	HO-(CH ₂) ₃ -
PhCH ₂ -	2-フリル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-
アリル-	3-ピコリル-	3-チエニル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	1-ナフチル-
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
3-フリル-	Me-	アリル-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-	Et-
4-トリル-	iBu-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-	nBu-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-	Ac-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
Me-	2-チエニル-	アリル-
Me-	3-チエニル-	Et-
Ph-	2-フリル-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
シクロヘキシル-	3-フリル-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
2-フリル-	PhCH ₂ -	-OH
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -	MeO-
3-ピコリル-	Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-	Me-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-	シクロヘキシル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -	Ph-
2-フリル-	Ph-	HO-(CH ₂) ₃ -
4-HO-Ph-	シクロペンチル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-ピコリル-	シクロペンチル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -	3-チエニル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-	1-ナフチル-

【0058】

【化48】

【表15】

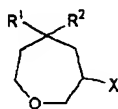


R ¹	R ²	X
Me-	Me-	Me-
Ph-	Me-	シクロヘキシル-
Ph-	Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-	HO-(CH ₂) ₃ -
PhCH ₂ -	2-フリル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-
アリル-	3-ピコリル-	3-チエニル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	1-ナフチル-
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
3-フリル-	Me-	アリル-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-	Et-
4-トリル-	iBu-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-	nBu-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-	Ac-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
Me-	2-チエニル-	アリル-
Me-	3-チエニル-	Et-
Ph-	2-フリル-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
シクロヘキシル-	3-フリル-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
2-フリル-	PhCH ₂ -	-OH
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -	MeO-
3-ピコリル-	Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-	Me-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-	Cl
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -	Ph-
2-フリル-	Ph-	HO-(CH ₂) ₃ -
4-HO-Ph-	シクロペンチル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-ピコリル-	シクロペンチル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -	3-チエニル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-	1-ナフチル-

【0059】

【表16】

【化49】



R ¹	R ²	X
Me-	Me-	Me-
Ph-	Me-	シクロヘキシル-
Ph-	Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-	HO-(CH ₂) ₃ -
PhCH ₂ -	2-フリル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-
アリル-	3-ピコリル-	3-チエニル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	1-ナフチル-
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
3-フリル-	Me-	アリル-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-	Et-
4-トリル-	iBu-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
4-H ₂ N-Ph-	3-AcO-Ph-	nBu-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-	Ac-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-	Ph-O-C(O)-(CH ₂) ₅ -
Me-	2-チエニル-	アリル-
Me-	3-チエニル-	Et-
Ph-	2-フリル-	HOOC-(CH ₂) ₄ -
シクロヘキシル-	3-フリル-	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -
2-フリル-	PhCH ₂ -	-OH
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -	MeO-
3-ピコリル-	Ph-	Ph-(CH ₂) ₃ -
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-	Me-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-	Cl
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -	Ph-
2-フリル-	Ph-	HO-(CH ₂) ₃ -
4-HO-Ph-	シクロペンチル-	Me ₂ N-(CH ₂) ₆ -
3-ピコリル-	シクロペンチル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -	3-チエニル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-	1-ナフチル-

【0060】

【化50】

【表17】



R ¹	R ²
Me-	Me-
Ph-	Me-
Ph-	Ph-
3-Cl-Ph-	シクロヘキシル-
PhCH ₂ -	2-フリル-
3-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
アリル-	3-ピコリル-
Et-	PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -
nBu-	Me ₂ N(CH ₂) ₅ -
3-O ₂ N-Ph-	2-チエニル-
3-フリル-	Me-
テトラヒドロフラン-1-イル-	2-ピリジル-
4-トリル-	iBu-
Me ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₄ -	Ph-
4-H ₂ N-Ph-	3-HO-Ph-
2-Br-Ph-	4-HO-Ph-
3-Cl-Ph-	4-EtO-Ph-
4-Cl-Ph-	4-HO-Ph-
Me-	2-チエニル-
Me-	3-チエニル-
Ph-	2-フリル-
シクロヘキシル-	3-フリル-
2-フリル-	PhCH ₂ -
4-HO-Ph-	PhCH ₂ -
3-ピコリル-	Ph-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	シクロペンチル-
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	シクロペンチル-
シクロヘキシル-	PhCH ₂ -
2-フリル-	Ph-
4-HO-Ph-	シクロペンチル-
3-ピコリル-	シクロペンチル-
PhO-C(O)-(CH ₂) ₄ -	PhCH ₂ -
Me ₂ N(CH ₂) ₅ -	Ph-

【0061】一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸または有機酸との酸付加塩或いはアルカリ付加塩とすることができる。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸との塩が、また、薬理的に許容されるアルカリ付加塩としては、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等があげられる。

【0062】本発明化合物は静脈内投与のみならず経口投与でも有効性を示すものである。前記一般式(1)で表される化合物またはその酸付加塩、アルカリ付加塩は、これを治療または予防する薬剤として用いるにあた

り、非経口的または経口的に投与することが出来る。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤形にしたものを注射の型で非経口的に投与することができる。坐型の型で直腸投与することもできる。前記の適当な剤形は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤も添加することができる。これらの製剤は通常の技術により製造することができる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して一日あたり0.1mg～2000mg、好ましくは1～200mgを一回または数回に分けて投与することができる。

【0063】

【実施例】以下に本発明を実施例および試験例によりさ

らに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例および試験例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0064】実施例1

4-〔1-(3-クロロフェニル)シクロヘプチル〕フェノールの合成

a) 1-(3-クロロフェニル)シクロヘプタノールの合成

窒素雰囲気中、マグネシウム(0.220g、99.10mmol)と無水エーテル(2.0mL)の混合物を室温にて攪拌。これに3-ブロモクロロベンゼン(1.74g、9.10mmol)の無水エーテル溶液(4.0mL)をゆっくりと滴下した。発熱が治まるまで常温にて攪拌した後、0℃に冷却した。この溶液にシクロペンタノン(1.00g、8.90mmol)の無水エーテル溶液(4.0mL)をゆっくりと滴下し、続いて無水エーテル(15.0mL)を加え、2時間加熱還流を行った。反応液を冷却した後、1N塩酸を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 4:1)にて精製し、標題化合物(1.43g)を得た。質量分析(EI) m/z 224 (M⁺)、167、154、139

【0065】b) 4-〔1-(3-クロロフェニル)シクロヘプチル〕フェノールの合成

1-(3-クロロフェニル)シクロヘプタノール(0.50g、2.20mmol)をフェノール溶液中(3.0mL)室温にて攪拌。これに塩化アルミニウム(0.590g、4.50mmol)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液を氷-水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去し残渣を得た。これの約3分の1量の中圧逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-水 6:4→10:0)にて精製し、標題化合物(0.08g)を得た。

質量分析(EI) m/z 300 (M⁺)、265、243、217、107

【0066】

【発明の効果】試験例1 環状化合物のECE阻害作用

方法

ラット肺ECEの調製

ラット肺組織を5mM 塩化マグネシウム、1mM フッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF)、20μM ペプスタチンA、20μM ロイペプチンを含む20mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.5)中で、氷冷下にてポリロン型ホモジナイザーでホモジナイズした。そのホモジネートを遠心分離(800×G)することにより得られた上清を超遠心分離した(100,000×G)。そこで得られた沈殿を上記緩衝液にて懸濁した後、超遠心分離する操作を2度繰り返した。最終的に得られた沈殿を懸濁し、その懸濁液をガラスホモジナイザーでホモジナイズした。そのホモジネートを超遠心分離し、得られた沈殿を0.5%トライトンX-100が含まれる上記緩衝液で可溶化した。その可溶化後の液を再び超遠心分離し、その上清をラット肺ECE標品とした。

【0067】ECE阻害活性の測定

試験化合物とラット肺ECE(10μg)を1mM N-エチルマレイミド、100μM ロイペプチン、20μM ペプスタチンAを含む100mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.0)中にて、37℃で15分間プレインキュベートした。そこにヒトb i g ET-1を最終濃度が0.1μMになるように添加し、37℃で1時間インキュベートした(全量200μl)。エチレンジアミンテトラアセティックアシッド(EDTA)を最終濃度1mMとなるように添加することによって反応を停止した後、生産されたET-1量をET-1に特異的なサンドウィッチ型酵素抗体法により定量し、ECEの変換活性を測定した。試験化合物のECE阻害活性は、試験化合物存在下あるいは非存在下でECE変換活性の測定を行うことにより評価した。次に示すように環状化合物はECEを阻害した。

環状化合物のECE阻害活性

試験化合物：4-〔1-(3-クロロフェニル)シクロヘキシル〕フェノール

試験結果(IC₅₀)：2.0μM

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

FI

テマード(参考)

A61P 11/06

A61K 31/00

609 4C206

13/12

611C 4H006

43/00

613G

A61K 31/015

643D

31/025

643A

	31/03		31/015	
	31/05		31/025	
	31/055		31/03	
	31/10		31/05	
	31/135		31/055	
	31/215		31/10	
	31/341		31/135	
	31/38		31/215	
	31/44		31/34	601
	31/4402		31/38	
C07C	25/02		31/44	
	39/17			601
	39/42	C07C	25/02	
	43/188		39/17	
	49/385		39/42	
	69/24		43/188	
	69/616		49/385	Z
	251/20		69/24	
	251/44		69/616	
	321/28		251/20	
	323/09		251/44	
	323/18		321/28	
	323/25		323/09	
	323/60		323/18	
	325/02		323/25	
C07D	213/16		323/60	
	213/50		325/02	
	213/52	C07D	213/16	
	307/36		213/50	
	333/08		213/52	
	333/12		307/36	
	335/02		333/08	
	337/04		333/12	
	405/08	213	335/02	
			337/04	
			405/08	213

- (72)発明者 佐治 幾太郎
 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製
 薬株式会社内
- (72)発明者 大橋 尚仁
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
 友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C023 JA01
4C037 GA04 GA05
4C055 AA01 BA07 BA57 CA01 CA07
DA01
4C063 AA01 BB01 BB02 BB05 CC19
CC73 CC78 CC80 CC92 CC95
CC96 DD10 DD12 DD20 DD73
DD75 DD80 DD92 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA07
BA10 BB01 BB02 BC17 BC21
BC31 GA02 GA04 GA05 GA07
GA08 GA12 MA01 NA14 ZA01
ZA36 ZA38 ZA39 ZA40 ZA42
ZA45 ZA59 ZA68 ZA69 ZA81
ZB05 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35
4C206 AA01 AA02 AA03 BA03 BA05
BA10 CA17 CA25 CA27 CB12
CB23 DB20 DB57 FA01 FA09
FA31 HA07 HA08 JA01 JA06
JA32 MA01 ZA01 ZA36 ZA38
ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59
ZA68 ZA69 ZA81 ZB05 ZB26
ZB35 ZC20 ZC35
4H006 AA01 AC11 AC80 BA05 BA37
BB11 BB12 BB15 BB25 BE02
BE10 BE11 BJ10 BJ50 BR70
BW31